

**Spray or gel compsn. contg. hyaluronic acid and heparin**

Patent Number: DE19520575  
Publication date: 1996-12-12  
Inventor(s): KLUEGEL ULRICH DR (DE); SCHOEBEL LEANDER (DE); WESTPHAL GUENTER PROF DR (DE)  
Applicant(s): PERMSELECT GES FUER ZELLSTRUKT (DE)  
Requested Patent: ☐ DE19520575  
Application Number: DE19951020575 19950606  
Priority Number(s): DE19951020575 19950606  
IPC Classification: A61K31/725 ; A61K7/48  
EC Classification: A61K7/48N8F, A61K9/12, A61K31/725  
Equivalents:

**Abstract**

Prepn. (A) for the care and improvement of inflammatory (venous) processes in skin or corresp. joints comprises aq. soln. of hyaluronic acid and heparin and is formulated as a spray or massage gel. Pref. (A) comprises 0.05-2.5 wt.% sodium hyaluronate and 0.2-1.5 wt.% heparin-sodium. (A) contains up to 50% ethanol (or other physiological alcohol) and skin care or cooling components such as plant oils, plant extracts and/or ethereal oils, with emulsifiers, thickeners or preservatives.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 195 20 575 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/725**  
A 61 K 7/48

②1 Aktenzeichen: 195 20 575.8  
②2 Anmeldetag: 6. 6. 95  
④3 Offenlegungstag: 12. 12. 96

DE 195 20 575 A 1

⑦1 Anmelder:

»Permselect« Gesellschaft für zellstrukturierte  
Materialien mbH, 12489 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:

Westphal, Günter, Prof. Dr., 10319 Berlin, DE; Klügel,  
Ulrich, Dr., 12681 Berlin, DE; Schöbel, Leander,  
12557 Berlin, DE

⑤4 Hautwirksame Kombination von Mucopolysacchariden

⑤7 Die Erfindung betrifft Präparate aus Hyaluronsäure und Heparin zur Pflege der Haut und Linderung entzündlicher (venöser) Prozesse in der Haut und in den Gelenken. Dabei werden einerseits die hautpflegenden Eigenschaften der Hyaluronsäure und des Heparins und andererseits besonders die Carriereigenschaften der Hyaluronsäure zur Wirkung gebracht.  
Bei der Behandlung schmerzender entzündlicher Hautareale und Gelenke kann das Kombinationspräparat vorteilhafterweise als Spray formuliert werden. Besonders in den Ausführungsformen als Massagegele und -emulsionen können weitere hautpflegende Bestandteile wie Pflanzenöle, ätherische Öle oder Pflanzenextrakte eingearbeitet werden. Erforderlichenfalls kann die Haltbarkeit durch Versetzen mit Konservierungsmitteln verbessert werden.

DE 195 20 575 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 96 602 050/112

2/25

## Beschreibung

Hyaluronsäure (HS) findet topische und dermatologische Anwendungen. Bekannt ist auch der Einsatz in der Ophthalmologie und bei der Behandlung von Gelenkentzündungen. Dabei werden insbesondere die Wasserbindungsaktivität und das Vermögen der HS, niedermolekulare Stoffe einzuschließen, genutzt (R. L. Cleland, Biopolymers 6 [1968], 1518; E. A. Balazs in "Healon a guide to its use in ophthalmic surgery" [ed. by D. Ritter u. R. Stegmann], Verlag Wiley, New York 1983; M. Nagai et al., JP 158 203 [1986]; F. Della Valle et al., US-Pat. 4 851 521 [1989] und 5 166 331 [1992]; M. F. Saettone et al., Int. Z. Pharmacol., 72 [1991], 131; G. Leardini et al., Clin. Exp. Rheumatol., 9 [1991], 375; R. Cortivo et al., G. Biomaterials, 12 [1991], 727; A. Drizen et al., US-Pat. 5 079 236 [1992]; V. Vesey et al., Carbohydrate Polymers, 17 [1992], 227; M. Rehakova et al., Int. Z. Biol. Macromol., 16 [1994], 121, 124). Die in die Formulierungen eingearbeitete HS ist traditionell tierischen Ursprungs und wird in letzter Zeit ausschließlich aus Hahnenkämmen gewonnen. Die HS aus tierischem Gewebe enthält, wenn nach einer sehr kostenintensiven Aufreinigung nur in geringer Menge, natürliche Proteine, die zu allergischen Reaktionen führen können.

Die biotechnologische Bildung der HS ist seit etwa 40 Jahren bekannt (A. P. Mac Lennan, J. Gen. Microbiol., 15 [1956], 485; A. C. Stollmiller et al., J. Biol. Chemistry, 244 [1969], 236; H. K. Sugahara et al., ebenda, 254 [1979], 6252; J. van de Rijn, J. of Bacteriology, 156 [1983], 1059). In Ausbeuten von etwa 3 g/l Kulturlösung und mit einem Molekulargewicht von 122—1,8 Mio. Dalton kann sie jedoch erst in den letzten 5 Jahren gewonnen werden (H. Hosoy, JP 62-257393 [1987] und 1-67196 [1989]; K. Takayama, JP 62-32893 [1987]; T. Miyoshi, JP 63-28398 [1988]; A. Nimrod et al., US-Pat. 4 780 414 [1988]; T. Miyamoto, JP 1-225431 [1989]; H. A. Kasaka et al., US-Pat. 4 801 539 [1989]; M. Hashimoto et al., US-Pat. 4 946 780; K. K. Brown et al., US-Pat. 5 316 926 [1994]). Die mit diesen Molekulargewichten der HS verbundene Raumstruktur bedingt deren Eigenschaften, bioaktive Verbindungen einzuschließen und in die Haut zu transportieren. Dabei übertrifft sie die Wirksamkeit von vergleichbaren liposomalen Ansätzen. Beim Hautkontakt mit der (sehr proteinarmen) biotechnologischen HS sind bisher keine Sensibilisierungen, Irritationen oder Allergien bekanntgeworden.

In Verbindung mit festen Applikationsformen der HS sind umfangreiche Untersuchungsergebnisse mitgeteilt worden, u. a. auch mit Heparin (E. Balz und A. Leshchiner, US-Pat. 4 582 865 v. 15. 4. 1986). Im Zusammenhang mit Hydrolysen des Heparins sind seine physiologischen Eigenschaften aufgeführt worden (L. Lorenzo et al., US-Pat. 4 981 955 v. 1. 1. 1991). Heparin wird seit vielen Jahren als Antikoagulant und Komponente in Antiphlogistika genutzt (vgl. u. a. "Rote Listen" — Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie). Eine hautwirksame Kombination der HS und des Heparins ist bisher nicht bekanntgeworden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Sprays, Emulsionen und Gele herzustellen, die die funktionellen und physiologischen Eigenschaften der beiden Mucopolysaccharide miteinander verbinden, gegebenenfalls ergänzt durch biologisch wirksame Komponenten in fetten Ölen. Die Wirkstoffkombinationen sind dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Heparin und gegebenenfalls andere bioaktive Komponenten mittels der HS schnell in die Haut gelangen, wobei neben der Car-

rieraktivität der HS auch deren pflegende Eigenschaften genutzt werden.

Die Kombinationspräparate werden mit dem Blick auf ihre Wirksamkeit und eine bequeme Handhabung hergestellt, indem

1. Natrium-hyaluronat und Heparin-Natrium im Verhältnis 0,05—2,5% zu 0,2—1,5% (w/w) in pyrogenfreiem Wasser oder verdünntem Alkohol gelöst werden,
2. Natrium-hyaluronat und pflanzliche Öle im äquimolaren Verhältnis in Wasser oder verdünntem Alkohol gemischt und danach mit Heparin versetzt werden (Gewichtsanteile vgl. Punkt 1),
3. Natrium-hyaluronat und ätherische Öle im Verhältnis 0,05—0,2% zu 0,05—0,1% (w/w) in Wasser oder verdünntem Alkohol gemischt und danach mit 0,2—1,5% Heparin-Natrium versetzt werden,
4. Komponenten aus den Punkten 1—3 gemischt und mit 0,1—2% Verdickungsmittel und erforderlichenfalls mit einem Konservierungsmittel versetzt werden.

Die Produktkombinationen können in verschiedenen Formulierungen hergestellt werden.

Die getroffenen methodischen Aussagen werden nachstehend ohne einschränkenden Charakter an Ausführungsbeispielen näher erläutert.

## Beispiel 1

Eine sprühfähige Formulierung des erfindungsgemäßen Pflegemittels erhält man durch folgende Stoffanteile:

Natrium-hyaluronat (Produkt HYPERM der Permselct GmbH)	0,1%
Heparin-natrium (aus Schweindarmmucosa)	0,8%
Ethanol	10,0%
Paraben	0,1%
Wasser (demineralisiert, pyrogenfrei)	89,0%

Die klare Lösung kann z. B. in Pumpsprays abgefüllt und schonend auf Hautpartien aufgetragen werden.

## Beispiel 2

Eine weitere Formulierung enthält:

Natrium-hyaluronat	0,15%
Heparin-natrium	0,70%
Pfefferminzöl	0,05%
Dinatrium-laurethsulfosuccinat	0,10%
Cetrimoniumbromid	0,002%
Wasser	99%

(Anwendung wie in 1.)

## Beispiel 3

Ein Massagegel des erfindungsgemäßen Pflegemittels erhält man durch folgende Zusammensetzung:

Natrium-hyaluronat	1,0%	
Heparin-natrium	0,8%	
Ethanol	10,0%	
Paraben	0,1%	
Wasser	88,1%	5

#### Beispiel 4

Ein kühlendes Massagegel des erfindungsgemäßen Pflegemittels mit weiteren hautpflegenden Komponenten erhält man wie folgt:

Natrium-hyaluronat	1,5%	
Heparin-natrium	0,8%	
Pfefferminzöl	0,05%	15
Sanddornöl	0,1%	
Glycerolstearat	0,5%	
Certimoniumbromid	0,002%	
Wasser	97%	20

#### Patentansprüche

1. Präparate aus Hyaluronsäure und Heparin zur Pflege und Linderung entzündlicher (venöser) Prozesse in der Haut, in den beanspruchten Gelenken, dadurch gekennzeichnet, daß Wirkstoff-Carrier-Addukte aus Heparin und Hyaluronsäure in wäßriger Lösung gebildet und als sprühfähige Formulierungen oder Massagegele eingesetzt werden können.
2. Präparate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,05 bis 2,5 Gew.-% Natrium-hyaluronat und 0,2 bis 1,5 Gew.-% Heparin-natrium enthalten.
3. Präparate nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß diese bis zu 50% Ethanol oder andere physiologisch unbedenkliche Alkohole enthalten.
4. Präparate nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ihnen hautpflegende und/oder kühlende Komponenten wie Pflanzenöle, Pflanzenextrakte und/oder ätherische Öle sowie stabilisierende Verbindungen wie Emulgatoren, Dickungsmittel oder Konservierungsmittel zugesetzt werden können.

50

55

60

65

- Leerseite -

---

---